

THESIS

BONN 1969

MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN IM INFUNDIBULUM
DER RATTE NACH HYPOPHYSEKTOMIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Olufemi Akinyosoye
aus Ondo/Nigeria

Bonn 1969

MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN IM INFUNDIBULUM
DER RATTE NACH HYPOPHYSEKTOMIE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Olufemi Akinyosoye

aus Ondo/Nigeria

Bonn 1969

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. med. K. Fleischhauer

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juli 1969

Aus der Abteilung für Experimentelle Biologie
(Kommissar. Leiter: Prof. Dr. med. K. Fleischhauer)
Anatomisches Institut der Universität Bonn

Herstellung: R. Schwarzbald, 5301 Witterschlick b. Bonn

Meiner Lehrerin
Frau. Prof. Dr. med. E. HAGEN +



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0149

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	6
Material und Methode	7
Befunde	
1. Einfluss der Entkalkungsbehandlung	11
2. Das morphologische Bild nach Hypophysektomie	13
3. Morphologische Veränderungen im Bereich des Operationsgebietes	13
4. Morphologische Veränderungen im proximalen Abschnitt des Infundibulums	14
5. Veränderungen im Bereich der Zona interna infundibuli	14
6. Veränderungen im Bereich der Zona externa infundibuli	14
Diskussion	16
Zusammenfassung	20
Literaturverzeichnis	21
Lebenslauf	32

Einleitung

Als morphologisches Substrat einer hypothalamischen Steuerung der Hypophysenvorderlappen-Funktion, wird das Portalgefäßsystem der Hypophyse angesehen. (POPA und FIELDING, 1930; WISLOCKI und KING, 1936; GREEN und HARRIS, 1946, 1947; GREEN, 1951; TÖRÖK, 1964; SMITH-AGREDA, 1966.) Es soll im Infundibulum bestimmte, im Hypothalamus produzierte Substanzen - sog. "releasing factors" - aufnehmen und zum Hypophysenvorderlappen weiterleiten (GUILLEMIN, 1964, 1966; HARRIS, REED und PAWCETT, 1966; BUTT, 1967.) Ausgangspunkt des Gefäßsystems sind die "Spezialgefäße" des Infundibulum (NOWAKOWSKI, 1951; SPATZ, 1951), die vorwiegend in der Zona externa Kapillarschlingen - "capillary loops" (GREEN und HARRIS, 1946, 1947) - bilden. Nur einige wenige lange Schlingen reichen mit ihren Kuppen in die Zona interna hinein (NOWAKOWSKI, 1951; SPATZ, 1951; ENGELHARDT, 1956.) Dieser morphologische Befund entspricht der Vorstellung, dass in den Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseus, die den grössten Teil der Zona interna einnehmen, die an Trägerproteine gebundenen Hinterlappenhormone zum Hypophysenhinterlappen, ihrem Abgabeort, transportiert werden (BARGMANN, 1949, 1954; HILD und ZETTLER, 1953; BOCK, BRINKMANN und MARCKWORT, 1968.)

Der Komplex aus Trägerprotein und Hormon ist nach der Methode von GOMORI (1941) mit basischen Farbstoffen färbbar (BARGMANN, 1949, 1950; SCHIEBLER, 1951, 1958; DAWSON, 1953; GABE, 1953; GOSLAR und TISCHENDORF, 1955; BOCK, 1966) und stellt sich morphologisch in Form von Granula dar. Auf diesem Verhalten beruht seine Bezeichnung als "gomoripositives Neurosekret."

Die Freisetzung der "releasing factors" scheint im Bereich der Zona externa infundibuli zu erfolgen. Diese Annahme wird durch den morphologischen Befund gestützt, dass experimentelle Eingriffe in die Tätigkeit endokriner Drüsen Veränderungen in dieser Zone bewirken (HAGEN, 1955, 1966, a.b; OCKENFELS und

WERNER, 1966; LINSSEN, 1968.) So wird nach beidseitiger Adrenalektomie bei der Maus (GOEBEL, 1968; BOCK und aus der MÜHLEN, 1968) und der Ratte (ARKO, KIVALO und RINNE, 1963; STÖHR, 1969) eine Substanz, die sich nach dem Prinzip der Methode von Gomori (1941) - BARGMANN (1949, 1950) histologisch darstellen lässt - sog. "gomoripositive Substanz" - in der Zona externa vermehrt. Man findet dann Granula, die nach Art von Perlschnurfasern senkrecht zur Längsachse des Infundibulum angeordnet sind. ARKO, KIVALO und RINNE (1963), RINNE und SONNINEN (1964), BOCK und aus der MÜHLEN (1968), GOEBEL (1968) sowie STÖHR (1969) halten diese Granula für das morphologische Äquivalent eines Corticotropin-releasing factors (CRF) bzw. seines Trägerproteins.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob die Granula in der Zona externa infundibuli auch auftreten, wenn die Funktion der Nebennierenrinde als Folge einer Ausschaltung der Hypophyse herabgesetzt wird. Dabei interessiert vor allem die Frage, zu welchem Zeitpunkt nach der Operation eine solche Veränderung erfolgt.

Um eine nachträgliche histologische Kontrolle des Operationserfolges zu ermöglichen, sollten die Zwischenhirne der hypophysektomierten Tiere im Zusammenhang mit der knöchernen Schädelbasis entnommen werden. Dazu war es notwendig, zu prüfen, ob die Darstellung "gomoripositiver" Substanzen im Infundibulum durch eine Entkalkungsbehandlung der Präparate beeinträchtigt wird.

Material und Methode

Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 32 männlichen Wistar-Ratten mit einem Ausgangsgewicht von etwa 150g.

10 Normaltiere wurden in Nembutalnarkose von der Aorta ascendens aus mit einer Lösung aus 3 Teilen wässrig gesättigter Pikrinsäure und 1 Teil 40%iger Formaldehydlösung perfundiert. Anschliessend wurden die Zwischenhirne entnommen, wobei 5 in Verbindung mit der knöchernen Schädelbasis blieben, und in der

gleichen Lösung 7 Tage bei 37° fixiert. Während die gänzlich frei präparierten Gehirne danach über eine aufsteigende Alkoholreihe, Methylbenzoat und Benzol in Paraplast eingebettet wurden, wurden die im Zusammenhang mit dem Schädelbasisknochen entnommenen Gehirne vor dem Einbetten einer 5-tägigen Entkalkungsbehandlung mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Ameisensäure und 70%igen Äthanol (ROMEIS, 1949) unterzogen.

13 Tiere wurden in Barbiturat-Narkose nach der parapharyngealen Methode hypophysektomiert⁺, wobei der Hypophysenhinterlappen und der Hypophysenvorderlappen bis auf die Pars infundibularis entfernt wurden. Sie wurden zusammen mit 9 Kontrolltieren in einem klimatisierten Raum (Temperatur 24°C, relative Luftfeuchtigkeit 70%) gehalten. Als Futter diente eine Standard-Nahrung (Fa. LATZ, Euskirchen), die durch Karotten und Kopfsalat ergänzt wurde. Als Trinkflüssigkeit erhielten die Tiere eine Lösung von 5% Trauben-zucker und 1% Kochsalz in leitungswasser.

Die hypophysektomierten Tiere wurden 11-31 Tage p.o. (vergl. Tab.1), die Kontrollen 30 Tage nach Versuchsbeginn getötet und fixiert. Dabei wurde ebenso verfahren, wie bei den Normaltieren. Während die Kontrollen nach der Fixierung sofort eingebettet wurden, erfolgte bei den Gehirnen der hypophysektomierten Ratten zunächst noch eine Entkalkungsbehandlung in der Oben angegebenen Weise.

Zur Färbung der 10u dicken Sagittalschnitten dienten die Chromalaun-Gallocyanin-Methode, (BOCK, 1966), die Paraldehyd-fuchsin-Methode, (ROSSBACH, 1966) und die Pseudoisocyanin-Methode, (STERBA, 1964). Allen drei Färbungen liegt das Prinzip der Chromalaun-Hämatoxylin-Methode von GOMORI (1941) - BARGMANN (1949, 1950) zu Grunde. Im folgenden werden daher Substanzen, die sich mit den angegebenen Methoden histologisch darstellen lassen, als "gomoripositiv" bezeichnet

Eine Beurteilung der Menge "gomoripositiver" Granula, die sich

⁺ Für die Durchführung der Hypophysektomie und die Überlassung der Tiere danke ich Herrn Dr. Hergott, Farbwerke HOECHST A.G., Frankfurt-Hochst.

in der Zona externa infundibuli darstellen liessen, wurde nach histologischen Gesichtspunkten an Paraldehydfuchsin-gefärbten Präparaten vorgenommen. Dabei wurde eine bereits von BOCK und aus der MÜHLEN (1968), sowie STÖHR (1969) benutzte Einteilung in vier Mengenklassen (+ bis +++) zu Grunde gelegt. (vergl. Tab.1).

Tabelle 1

Tier Nr.	Versuchsbedingungen	Überlebensdauer in Tagen	Gomori-positive Substanz in der Zona externa
----------	---------------------	-----------------------------	--

1	Normaltiere	0	0/
2	"	0	0
3	"	0	0
4	"	0	0
5	"	0	0
6	"	0	0
7	"	0	0
8	"	0	0
9	"	0	0
10	"	0	0
11	Kontrollen	31	0
12	"	31	0
13	"	31	0
14	"	31	0
15	"	31	0
16	"	31	0
17	"	31	0
18	"	31	0
19	"	31	0
20	Hypophysektomie	11	0
21	"	16	0
22	"	17	+++
23	"	17	+++
24	"	17	+++
25	"	23	+
26	"	23	++++
27	"	23	++++
28	"	31	++++
29	"	31	++++
30	"	31	++++
31	"	31	++
32	"	31	++
			++++

Befunde

I. Einfluss der Entkalkungsbehandlung

Die histologische Vergleichsuntersuchung der entkalkten und nicht-entkalkten Zwischenhirnpräparate der Normaltiere zeigt, dass die Darstellung neurosekretorischen Materials mit Chromalaun-Gallocyanin oder Paraldehydfuchsin durch die Entkalkungsbehandlung nicht beeinträchtigt wird. Sowohl in den Zellen der neurosekretorischen Kerngebiete als auch in den neurosekretorischen Fasern im Bereich der Zwischenhirnstrecke des Infundibulum und des Hypophysenhinterlappens, sind die typischen Granula unverändert nachweisbar. (Abb. 1a, 1b.)

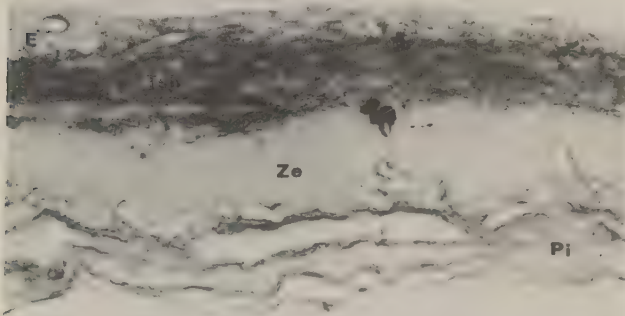


Abb. 1a.

Ventrale Infundibulumwand einer normalen Ratte.
Sagittalschnitt. Pikrinsäure-Formalin-Fixierung.
Nicht entkalkt. Vergr. 250 x. E. Ependym.;
Pi. Pars infundibularis adenohypophyseos.;
Tsh. Tractus supraopticohypophyseus in der Zona
interna infundibuli.; Ze. Zona externa infundibuli.

Demgegenüber fällt die Pseudoisocyaninreaktion nach Entkalkung wesentlich schwächer aus.

Abb. 1b.

Ventrale Infundibulumwand einer normalen Ratte.
 Sagittalschnitt. Pikrinsäure-Formalin-Fixierung.
 Entkalkung in Ameisensäure-Äthanol. Vergr. 250 x.
 E. Ependym.; Pi. Pars infundibularis adenohypophy-
 seos.; Tsh. Tractus supraoptico-hypophyseus in der
 Zona interna infundibuli.; Ze. Zona externa
 infundibuli.



II. Das Morphologische Bild nach Hypophysektomie.

1.) Morphologische Veränderungen im Bereich des Operationsgebietes.

Auf Grund der histologischen Untersuchung des Operationsgebietes konnte zunächst gesichert werden, dass bei allen Tieren der Hypophysenhinterlappen und der Vorderlappen bis auf die Pars infundibularis vollständig entfernt wurden.

Im Bereich des Infundibulumstumpfes finden sich grosse Mengen "gomoripositiver" Substanzen, die der Oberfläche der Zona externa aufgelagert sind. Es handelt sich dabei um grobschollige, in der Färbung weitgehend homogen erscheinende Massen. Sie sind immer um Gefässe angeordnet, wobei sie offenbar den unmittelbaren perivaskulären Bereich einnehmen.

Die Zona externa enthält im Stumpfbereich im Gegensatz zum proximalen Abschnitt des Infundibulums (siehe unten) nur wenige "gomoripositive" Granula. Im übrigen fehlt eine deutliche Grenze zwischen Zona externa und Zona interna, da sich im Stumpfbereich Fasern aus dem Tractus supraoptico-hypophyseus in der Zona externa verzweigen. (Abb. 2)

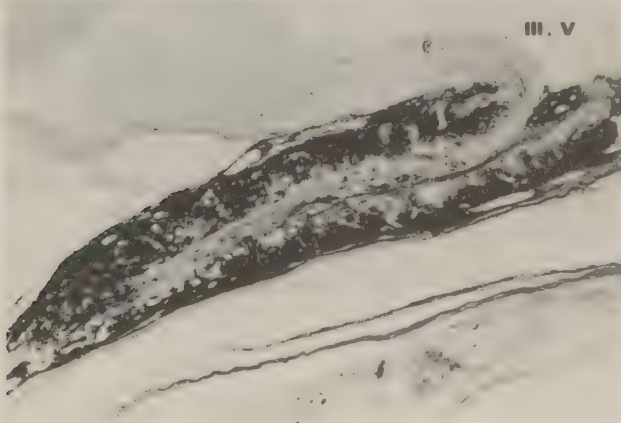


Abb.2.

Hinterlappenregenerat einer Ratte, 31 Tage nach Hypophysektomie. Übrige Daten wie Abb. 1b. III.V= III Ventrikel. Pfeile = Rest des Tractus supraoptico-hypophyseus.

Anzeichen für operationsbedingte Verletzungen an anderen Gehirnabschnitten, insbesondere im Bereich des proximalen Infundibulum finden sich nicht.

2.) Morphologische Veränderungen im proximalen Abschnitt des Infundibulums.

a.) Veränderungen im Bereich der Zona interna infundibuli.

Beim Normal- oder Kontrolltier stellt sich in der Zona interna infundibuli der Tractus supraoptico-hypophyseus auf Grund seines Neurosekretgehalts als "gomoripositives" Faserbündel von wechselnder Dicke dar. In ihm eingelagert finden sich zahlreiche rundliche Massen, sog. Herringkörper. Sie treten besonders gehäuft dort auf, wo lange Kapillarschlingen in den Tractus supraoptico-hypophyseus hineinragen.

Als Folge der Hypophysektomie ist bei allen Tieren im Bereich der Zona interna eine erhebliche Abnahme des neurosekretorischen Materials zu beobachten. Der Tractus supraoptico-hypophyseus erscheint stark verschmälert, was, soweit im Paraldehydfuchsin- oder Chromalaun-Gallocyanin-Bild erkennbar, auf eine Verminderung seiner Faserzahl zurückgeht. Ebenso findet sich im Vergleich zu den Kontrollen eine geringere Zahl von Herringkörpern.

b.) Veränderungen im Bereich der Zona externa infundibuli.

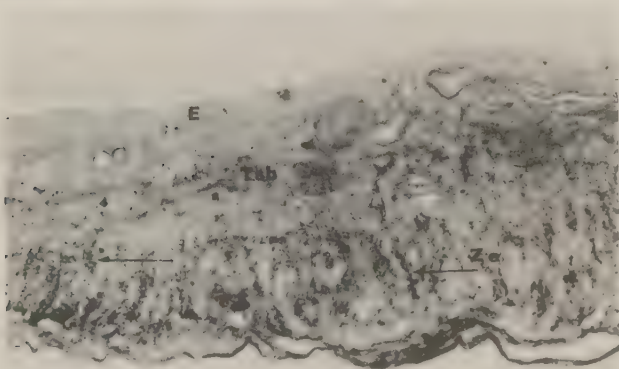
Die Zona externa ist beim Normal- oder Kontrolltier weitgehend frei von "gomoripositiven" Substanzen. Nur um die Spezialgefäße im äusseren Bereich dieser Zone sind gelegentlich einzelne Granula oder Perlschnurfasern zu beobachten.

(Abb. 1b).

Nach Hypophysektomie kommt es zu einer enormen Vermehrung dieser Granula. (Abb. 3).

Abb. 3.

Ventrale Infundibulumwand einer Ratte, 31 Tage
 nach Hypophysektomie:
 Übrige Daten wie Abb. 1b.
 E-- Ependym; Tsh.-Tractus supraoptico-hypophyseus
 in der Zona interna infundibuli; Ze.- Zona externa
 infundibuli. Pfeile - "gomoripositive" Granula
 in der Zona externa infundibuli.



Sie ist erstmals am 17. Tag p.o. zu beobachten und auch 31 Tage p.o. noch nachweisbar. Die Granulamenge ist von Tier zu Tier unterschiedlich; eine Beziehung zwischen der Granulamenge und der postoperativen Überlebensdauer ist am vorliegenden Material nichtfestzustellen. (Tabelle 1).

Die Granula finden sich vorwiegend um die Spezialgefäße im äusseren Bereich der Zona externa. Sie sind dabei häufig nach Art von Perlschnurfasern angeordnet, die senkrecht zur Längsachse des Infundibulum verlaufen. In dem an die Zona interna angrenzenden Abschnitt der Zona externa kommen dagegen wesentlich weniger oder gar keine Granula vor, sodass sich der "gomoripositive" Bereich der Zona externa gut gegen den "gomoripositiven" Tractus supraoptico-hypophyseus der Zona interna abgrenzen lässt.

Hinsichtlich ihrer Darstellbarkeit verhalten sich die Granula der Zona externa so wie die Neurosekret-Granula des supraoptico-hypophysären Systems. Sie sind mit Paraldehydfuchsin und Chromalaun-Gallocyanin gut färbbar, liefern dagegen mit Pseudoisocyanin nur eine relativ schwache Reaktion.

Diskussion.

Die Befunde zeigen, dass Hypophysektomie im Bereich der Zona externa infundibuli zu grundsätzlich den gleichen morphologischen Veränderungen führt, wie sie als Folge beidseitiger Adrenalektomie zu beobachten sind. Die Ergebnisse können somit als weiterer Hinweis dafür angesehen werden, dass die "gomoripositiven" Granula der Zona externa eine funktionelle Bedeutung im Zusammenhang mit der Steuerung der Nebennierenrindenfunktion haben. Das färberische Verhalten der Granula entspricht, wie bereits früher gezeigt (BOCK und aus der MÜHLEN, 1968), dem des Neurosekretes im supraoptico-hypophysären System. Der hier beschriebene schwache Ausfall der Reaktion mit Pseudoisocyanin, dürfte auf die Entkalkungsbehandlung zurückgehen, wie aus dem gleichartigen Effekt der Entkalkung auf

die Färbbarkeit des Neurosekretes zu schliessen ist.

Nach beiseitiger Adrenalektomie ist eine Vermehrung der Granula in der Zona externa bereits am Beginn der 2. Woche p.o. zu beobachten (STÖHR, 1969). Nach den vorliegenden Befunden scheint dieser Prozess nach Hypophysektomie erst später einzusetzen. Dieses Verhalten könnte darauf zurückgehen, dass Hypophysektomie ein weniger rasches Abfallen des Steroid- Hormon- Spiegels bedingt, als beidseitige Adrenalektomie (SHIMA, MATSUBA und PINCUS, 1968).

Die Frage ist, welchen Bauelementen der Zona externa infundibuli die in Rede stehende Granula angehören. Zunächst lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit ausschliessen, dass sie Fasern des supraoptico-hypophysären System zuzuordnen sind, die infolge regenerativer Umbauvorgänge in die Zona externa eingewachsen sind (MOLL, 1957). Einmal fehlt nämlich eine morphologische Verbindung zwischen dem "gomoripositiven" Material der Zona externa und dem Tractus supraoptico-hypophyseus, zum anderen tritt auch bei vollständig entferntem Hypophysenhinterlappen keine "gomoripositive" Substanz in der Zona externa auf, wenn geringste Anteile der Adenohypophyse erhalten blieben (v. FORSTNER, persönl. Mitteilung).

Wie die Untersuchungen von GREER und ERWIN (1959), MASON (1956, 1958), SLUSHER (1958), WINKLER, BLOBEL und TONUTTI (1958, 1959), de WIED, SMELIK und MOLL (1964), SZENTAGOTHAI (1964), HAGEN (1966 a,b), aus der MÜHLEN und OCKENFELS (1968 a,b,c) u.a. zeigen, spielen kleinzellige Kerngebiete des Hypothalamus, die Verbindungen zum Tractus tubero-hypophyseus und damit zur Zona externa infundibuli haben könnten, eine Rolle bei der Steuerung der Nebennierenrindentätigkeit.

Es muss daher die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass es sich bei den "gomoripositiven" Granula um ein Sekretionsprodukt dieser Neurone handelt. Andererseits muss aber auch daran gedacht werden, dass die Granula in Fortsätzen der Ependym- oder Gliazellen des Infundibulum gelegen sein könnten.

Diese Zellen sollen nach STERBA und BRÜCKNER (1967) neurosekretorisches Material aus - (nach Infundibulumdurchtrennung degenerierenden) - Fasern des supraoptico-hypophysären Systems aufnehmen und in den Liquor cerebrospinalis ausscheiden können. Eine Klärung dieser Fragen ist nur mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen möglich.

Wegen ihrer histochemischen Ähnlichkeit zu dem Neurosekret des supraoptico-hypophysären Systems, dem Trägerprotein der Oxytocine (STERBA, 1964), liegt es nahe, die Granula als Trägerprotein eines Corticotropin-releasing-factors aufzufassen (BOCK und aus der MÜHLEN, 1968).

Die Verminderung des gomoripositiven Materials in der Zona interna infundibuli ist als Ausdruck der retrograden Degeneration des supraoptico-hypophysären Systems aufzufassen, die sich als Folge der Entfernung des Hypophysenhinterlappens einstellt (FISHER, INGRAM, HARE und RANSON, 1935). Dementsprechend erwies sich auch die Anzahl der Zellen, die im Nucleus supraopticus und im Nucleus paraventricularis mit den angegebenen Methoden zum Nachweis "gomoripositiver" Substanzen dargestellt werden konnten, als erheblich reduziert.

Dieser Befund entspricht früheren Beobachtungen von FISHER, INGRAM, HARE und RANSON (1935), HARE (1937), RANSON und FISHER (1938), MAGOUN und RANSON (1939), RASMUSSEN (1940 a,b), GAUPP (1941), HEINBECKER und WHITE (1941), HICKEY, HARE und HARE (1941), FRYKMAN (1942), O'CONNER (1947), BODIAN und MAREN (1951), STUTINSKY (1951), BILLENSTEIN und LEVEQUE (1955), GAUPP und SPATZ (1955), MOLL (1957), de WIED, SMELIK und MOLL (1964) u.a.

HILD und ZETTLER (1953) berichten über eine Anhäufung "gomoripositiven" Materials am proximalen Stumpf 4 Tage nach Durchschneidung des Infundibulum bei Hunden. Zu diesem Zeitpunkt sahen sie nur geringfügige Degenerationerscheinungen an den Fasern des Tractus supraoptico-hypophyseus. 8 Tage nach der Operation war zwar auch noch eine Neurosekretvermehrung am proximalen Stumpf sichtbar, jedoch traten jetzt bereits deut-

liche Degenerationerscheinungen verbunden mit einem Faser-schwund in Erscheinung.

Die im Vergleich zum proximalen Infundibulum andersartige morphologische Struktur des Infundibulumstumpfes dürfte auf den Einfluss regenerativer Vorgänge zurückzuführen sein. Im Ganzen weist dieses Gebiet eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Bild eines "normalen" Hypophysenhinterlappens auf, sodass es bereits von früheren Untersuchern als Ersatzhinterlappen aufgefasst wurde. (SCHARRER und WITTENSTEIN (1952), BILLENSTEIN und LEVEQUE (1955), MOLL (1957), SPATZ (1958), CHRIST (1962) und DIERICKX (1965)).

Zusammenfassung

Am Infundibulum der normalen Ratte lassen sich eine "gomoripositive" Zona interna und einer "gomorinegative" Zona externa unterscheiden. Nach Hypophysektomie kommt es zu einer Verminderung des "gomoripositiven" Materials der Zona interna, dem Neurosekret, und zum Auftreten grosser Mengen "gomoripositiver" Granula in der Zona externa. Bei diesen Granula könnte es sich um das morphologische Äquivalent eines Corticotrop-releasing-factors handeln.

Es wird gezeigt, dass eine Entkalkungsbehandlung mit Ameisensäure-Äthanol die histologische Darstellung des Neurosekrets oder der "gomoripositive" Granula in der Zona externa mit Chromalaun-Gallocyanin oder mit Paraldehydfuchsin nicht beeinträchtigt.

Literaturverzeichnis

- Arko, H. Kivalo, E. und Rinne, U. K.: Hypothalamo-neurohypophysial neurosecretion after the extirpation of various endocrine glands. (Kbh) 42: 293-299 (1963).
- Bargmann. W.: Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. Z. Zellforsch. 34: 610-634 (1949).
- Bargmann. W.: Die elektive Darstellung einer marklosen diencephalen Bahn. Mikroskopie 5: 289-292 (1950).
- Bargmann. W.: Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer (1954a).
- Benson. G. K. und Cowie. A. T.: Lactation in the rat after posterior hypophysial lobectomy. J.Endocr. 14: 54-65 (1956).
- Billenstein. D. C. und Leveque. T. F.: The reorganisation of the neurohypophysial stalk following hypophysectomy in the rat. Endocr. 56: 704-717 (1955).
- Bock. R.: Über die Darstellbarkeit neurosekretorischer Substanz mit Chromalaun-Gallocyanin im supraoptico-hypophysären System beim Hund. Histochemie 6: 362-369 (1966).
- Bock. R. und aus der Mühlen. K.: Über eine "gomori-positive" Substanz in der Zona externa infundibuli beidseitig adrenaletomierter weißer Mäuse. z.f. Zellforsch. 92: 130-148 (1968).

- Bock. R. Brinkmann. H. und Markwort W.: Färberische Beobachtungen zur Frage nach dem primären Bildungsort von Neurosekret im supraoptico-hypophysären System. Z. Zellforsch. 87: 534-544 (1968).
- Bodian. D. und Maren. Th.: The effect of neuro- and adenohiphysectomy on retrograde degeneration in hypothalamic nuclei in the rat. J. Comp.Neurol.(Am).94: 485-504 (1951).
- Brodish. A.: Diffuse hypothalamic system for the regulation of ACTH-secretion. Endocr. 73: 727-735 (1963).
- Brodish. A.: Role of the hypothalamus in the regulation of ACTH-release. In: Major problems in neuroendocrinology. (ed. E. Bajusz and G. Jasmin) p. 177-195 (Basel and New York). S. Krager 1964.
- Butt. W. R.: Hormon Chemistry, p.40-54 London, Princeton, New York, Jersey, Toronto: D. van Nostrand and Co. Ltd. (1967).
- Christ. J.: The early changes in the hypophyseal neurosecretory fibres after coagulation. III. Internat. Conf. on Neurosecretion. Bristol, 1961. Mem.Soc.Endocr.12: (1962).
- Dawson. A. B.: Evidence for the termination of neurosecretory fibres within the Pars intermedia of the frog - Rana pipens. Anat. Rec. 115: 63-70 (1953).
- Diepen. R.: Der Hypothalamus. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, v. Möllendorf-Bargmann, Bd. IV, Teil 7.S.338. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.

- Dierickx. K.: Regeneration of the neural lobe of the hypophysis after extirpation of the median eminence in *Rana temporaria*. *Acta anat.* 60: 181-186 (1965).
- Engelhardt. Fr.: Über die Angioarchitektonik der hypophysärhypothalamischen Systeme, *Acta Neuroveg.* (Wien) 13: 129-170 (1956).
- Engelhardt. Fr. und Diepen. R.: Neuronale Phaenomene im Hypothalamushinterlappensystem; in *Pathophysiologia diencephalica*. S.122-133, Springer, Wien, 1958.
- Escolar. J. und Smith. J.: Folgen von Kastration kombiniert mit experimentellen Hypophysenläsionen. *Anat.Anz.Erg.* Bd. 104: 375-381 (1957).
- Fisher. C., Ingram. W. R., Hare. W. K., Ranson. S.W.: The degeneration of the supraoptico-hypophyseal system in *diabetes insipidus*. *Anat. Rec.* 63: 29-52 (1935).
- Fortier. C. and de Groot. J.: Residual synthesis and release of ACTH following electrolytic destruction of the median eminence in the rat. In: *Major problems in Neuroendocrinology* (ed. E. Bajusz and G. Jasmin) p.2P3-219. Basel and New York. S. Krager (1964).
- Fortier. C. and de Groot. J.: Effects of localised destruction of the ventral hypothalamus on the adrenocorticotropic responses to surgical trauma and to hypocorticism in the rat. In: *Major problems in neuroendocrinology* (ed. E. Bajusz and G. Jasmin), p. 220-229, Basel and New York: S. Krager 1964.
- Frykmann. H. M.: A quantitative study of the paraventricular nucleus and its alteration in hypophysectomy. *Endocrinology*, 31: 23-29 (1942).

- Gabe. M.: Sur quelques applications de la coloration par la fuchsine-paraldehyde. Bull.Mivr.appl.3: 153-162 (1953).
- Gaupp. R.: Die Beziehungen von Zwischenhirn und Hypophyse in der morphologischen und experimentellen Forschung. Fortsch. Neurol. Psychiat. 13: 4: 257-280 (1941).
- Gaupp. V. und Spatz. H.: Hypophysenstiieldurchtrennung und Geschlechtsreifung: Über Regenerationerscheinungen an der suprasellären Hypophyse. Acta Neuroveg. (Wien) 12: 285-328 (1955).
- Gosbel. F. D.: Neue Ergebnisse zur Morphologie neurosekretorischer Systeme im Hypothalamus und in der Neurohypophyse der normalen und adrenaletomierten Maus. Inaugural - Dissertation Bonn (1968).
- Gomori. G.: Observations with differential stains on human islets of Langerhans. Amer.J.Path. 17: 395-406 (1941).
- Goslar. G. H. und Tischendorf. F.: Das cytologische Verhalten der "vegetativen" insbesondere der hypothalamischen Areales des Stammhirns von *Tinca vulgaris* gegenüber Beizenfärbungen. Z. mikr.-anat. Forsch. 61: 183-228 (1955)
- Green. J. B.: The comparative anatomy of the hypophysis, with special reference to its blood supply and innervation. Amer. J. Anat. 88: 225-311 (1951).
- Green. J. D. and Harris. G. W.: A note on the blood supply and nerve supply of the hypophysis cerebri. J. Anat. (Lond) 80: 247 (1946).

- Green. J. D. and Harris. G. W.: The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis. *J. Endocr.* 5: 136-146 (1947).
- Greer. M. A. and Erwin. H. L. Evidence for separate hypothalamic centers controlling corticotropin and thyrotropin secretion by the pituitary. *Endocrinology* 58: 665-670 (1956).
- Guillemin. R.: Hypothalamic factors releasing pituitary hormones. In: Recent progress in hormone research (ed. G. Pincus) P. 89-130 New York and London: Academic Press 1964.
- Guillemin. R.: The adenohypophysis and its hypothalamic control. *Annual Rev. Physiol.* 29: 313-349 (1967).
- Hagen. E.: Über die feinere Histologie einiger Abschnitte des Zwischenhirns und der Neurohypophyse des Menschen. II. Mitteilung Morphologische Veränderungen im Zwischenhirn des Hundes nach Pankreatektomie. *Acta anat. (Basel)* 25: 1-33 (1955).
- Hagen. E.: Über das Vorkommen besonderer (afferenter?) Nervenstrukturen an der Grenzfläche von Adeno- und Neurohypophyse, *Acta neuroveg. (Wien)* 28: 532-545 (1966).
- Hagen. E.: Anatomie des vegetativen Nervensystems. *Akt. Fragen Psychiat. Neurol.* 3: 1-73 (1966).
- Hanström. B.: Transport of colloid from the neurosecretory hypothalamic centres of the brain into the blood vessels of the neural lobe of the hypophysis. *Kungl. Fysiografiska Sällskapets. 1 Lund. Förhandlingar Bd. 22*: Nr. 6 1-5 (1952).
- Hare. K.: Degeneration of the supraoptic nucleus following hypophysectomy in the dog. *Amer. J. Physiol.* 119: 326 (1937).

- Harris. G. W., Reed. M. and Fawcett. G. P.: Hypothalamic releasing factors and the control of anterior pituitary function. *Brit.Med.Bull.* 22: 266-272 (1966).
- Heinbecker. P., White. H. L.: Hypothalamico-hypophysial system and its relation to water balance in the dog. *Amer. J. Physiol.* 133: 582-593 (1941).
- Hickey. R.C., Hare. K. and Hare. R. S.: Some cytological and hormonal changes in the posterior lobe of the rat's pituitary stalk after water deprivation and stalk resection. *Anat. Rec.* 81: 319-333 (1941).
- Hild. W. und Zettler G.: Experimenteller Beweis für die Entstehung der sog. Hypophysenhinterlappenwirkstoffe im Hypothalamus. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 257: (169-201) 1953b.
- Jørgensen. C.B., Rosenkilde P. und Wingstrand. K. G.: Regeneration of the neural lobe of the pituitary gland of the toad, *Bufo-Bufo* (L). In: Bertin Hanström's Festschrift zum 65 Geburtstag (edit. G. Wingstrand) P.184-195 *Zool.Inst. Lund* (1956).
- Katuski. S.: A central control mechanism of the adrenocortical function: With special reference to the functional regulation within the hypothalamus. *Acta-neuroveg.* (Wien) 23: 50-57 (1961/62).
- Leveque. Th. F.: The re-establishment of the neurosecretory pathway following total hypophysectomy in the rat. *Anat. Rec.* 118: 325 (1954).

Linsen. K.: Zur funktionellen Morphologie des Infundibulum beim Meerschweinchen unter Stresseinwirkung. Inaugural Dissertation Bonn (1968).

Lloyd. G. W. und Piergot. S.: Studies of the antidiuretic activity of blood and hypothalamus of hypophysectomized rats. *Endocr.* 56: 718-726 (1955).

Magoun. H. W. und Ranson. S. W.: Retrograde degeneration of the supraoptic nuclei after section of the Infundibulum stalk in the monkey. *Anat.Rec.* 75: 107-123 (1939).

Mason. J. W.: Some aspects of the central nervous system regulation of the ACTH-secretion. *J.clin. Endocr.* 16: 914 (1956).

Mason. J. W.: The central nervous system regulation of ACTH-secretion. In: Reticular formation of the brain. p.645-662 Boston Little Brown and Co. (1958).

Moll. J.: Regeneration of the supraoptico-hypophyseal and paraventriculo-hypophyseal tracts in the hypophysectomized rat. *Z.Zellforsch.* 46: 686-709 (1957).

Mühlen. K. aus der. und Ockenfels. H.: Morphologische Veränderungen im Diencephalon und Telencephalon nach Störungen des Regelkreises Adenohypophyse-Nebennierenrinde. I. Ergebnisse beim Meerschweinchen nach Verabreichung von natürlichem und synthetischem ACTH. *Z.Zellforsch.* 87: 124-144 (1968).

Nowakowski. H.: Infundibulum und Tuber cinereum der Katze. *Dtsch. Zschr. Nervenhk.* 165: 261-339 (1951).

Ockenfels. H. und Werner St.: Vegetative Regulationszentren beim Alloxandibetes des Hundes. *Acta neuroveg. (Wien)* 30: 74-80 (1967).

- O'Connor, W. J.: Atrophie of the supraoptic and paraventricular nuclei after interruption of the pituitary stalk in dogs. *Quart. J. Exper. Physiol.* 34: 29 (1947).
- Popa, G. T. und Fielding, U.: A portal circulation from the pituitary to the hypothalamus. *J. Anat. (London)* 65: 88-91 (1930).
- Ranson, S. W. und Fischer, C.: The hypothalamo-hypophyseal mechanism in diabetes insipidus. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 17: 410-432 (1938).
- Ranson, S. W. und Magoun, H. W.: The hypothalamus. *Ergeb. Physiol.* 41: 56-163 (1939).
- Rasmussen, A. T.: Reaction of the supraoptic nucleus to hypophysectomy. *Proc. Soc. Exp. Biol. (New York)* 36: 729-731 (1947).
- Rossbach, R.: Das neurosekretorische Zwischenhirnsystem der Amsel (*Turdus merula* L) im Jahresablauf und nach Wasserentzug. *Z. Zellforsch.* 71: 118-145 (1966).
- Scharrer, E. und Wittenstein, G. J.: The effect of the interruption of the hypothalamic-hypophyseal neurosecretory pathway in the dog. *Anat. Rec.* 112: 387 (1952).
- Schiebler, T. H.: Zur Histochemie des neurosekretorischen hypothalamisch neurohypophysären Systems. *Acta nat. (Basel)* 13: 233-255 (1951).
- Schiebler, T. H.: Darstellung der B-Zellen in Pankreasinseln und von Neurosekret mit Pseudoisocyanin. *Naturwissenschaften* 45: 214 (1958).

- Sumio Shima, Matsuba. M. and Pincus. G.: Effects of Hypophysectomy on Rat Adrenal - Corticosteroidogenesis in Vivo. *Endocrinology* 82: 21-28 (1968).
- Slusher. M. A.: Dissociation of adrenal ascorbic acid and corticosterone responses to stress in rats with hypothalamic lesions. *Endocr.* 63: 412-419 (1958).
- Smith-Agreda. V.: Beitrage zum portalen hypophysären System. *Anat. Anz.* 118: 469-474 (1966).
- Spatz. H.: Meues über die Verknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus. *Acta Neuroveg.* (Wien) 3: 5-49 (1951).
- Spatz. H.: Die proximale (supraselläre) Hypophyse, Ihre Beziehungen zum Diencephalon und ihre Regenerationspotenz. In: *Pathophysiologia diencephalica.* (hrg. v. Gruri, Martin und Koval. S.53-77 (1958). Wien (Springer Verlag).
- Sterba. G.: Grundlagen des histochemischen und biochemischen Nachweises von Neurosekret (=Trägerprotein der Oxytocine) mit Pseudoisocyaninen. *Acta histochem.* (Jena) 17: 268-292 (1964).
- Sterba. G. und Brückner. G.: Zur Funktion der ependymalen Glia in der Neurohypophyse. *Z.Zellforsch.* 81: 457-473 (1967).
- Stöhr. Ph. A.: Über quantitative Veränderungen "gomori positiver" Substanzen im Infundibulum und im Hypophysenhinterlappen der Ratte nach beidseitiger Adrenalektomie. *Z.Zellforsch* 94: 425-433 (1969).
- Stutinsky. F.: Sur la substance "Gomori-positive" du complexe hypothalamo-hypophysaire du rat. *C.R.ASS.Anat.* 38: 942-949 (1951a).

- Stutinsky. F.: Sur l'origine de la substance "Gomori-positive" du complexe hypothalamo-hypophysaire. C.R.Soc. Biol. (Paris) 145: 367 (1951b).
- Stutinsky. F.: Sur l'origine diencéphalique des hormones dites "posthypophysaires." C.R.Soc.Biol. (Paris) 146: 1691 (1952a).
- Stutinsky. F.: Rapports du neurosécrétat hypothalamique avec l'adénohypophyse dans des conditions normales et expérimentales. In: Pathologia diencephalica. S.78-103 (Wien) Springer (1958).
- Stutinsky. F., Bonvallet. M. und Dell. P.: les modifications hypophysaires au cours du diabetes insipide expérimental chez le chien I und II Ann.Endocr. (Paris) 505 (1949) 10: Ann.Endocr. (Paris) 1 (1950) 11.
- Szentagothai. J.: The parvicellular Neurosecretory system. Progress in brain research 5: 135-146 (1964).
- Török. B.: Structure of the vascular connections of the hypothalamohypophyseal region. Acta.anat. (Basel) 59: 84-99 (1964).
- Wied. D. de, Smelik. P. G., Moll. J. und Boumann P. R.: On the mechanism of ACTH-release. In: Major problems in neuroendocrinology. (ed. E. Bajusz and G. Jasmin) p. 156-176 (Basel, New York. S.Krager (1964).
- Winkler. G., Blobel. R. und Tonutti. E.: 17-OH-Corticoid-Ausscheidung beim Meerschweinchen nach Ausschaltung der Nuclei hypothalamici ventro- und dorsomedialis und nach Diphtherietoxin. Naturwissenschaft. 45: 13-14 (1958).
- Winkler. G., Blobel. R. und Tonutti. E.: 17-OH-Corticoid-

Ausscheidung bei Meerschweinchen mit Läsionen im mittleren Hypothalamus. Acta Neuroveg (Wien) 20: 230-247 (1959).

Wislocki. G. B. und King. L. S.: The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophysial vascular supply. Amer.J.Anat. 58: 421-472 (1936).

LEBENS LAUF

Am 26.8.40 wurde ich in Lagos, Nigeria, als viertes Kind der Eheleute Michael Genty und Comfort Moniade Akinyosoye geboren.

Meine Kindheit verlebte ich in Ondo, Western Staat von Nigeria, wo ich 1947 bis 1952 die dortige Volksschule - Christ School - besuchte.

Ab 1953 besuchte ich die Ondo Boys' High School die ich im Jahre 1957 mit der Abschlußprüfung abschloß.

1959 ging ich nach England wo ich am College of Science & Technology, Leicester, mein Abitur absolvierte und die nötige Vorbildung für ein Medizinstudium erwarb.

Zum Sommer Semester 1963 wurde ich an der Rheinischen-Friedrich-Wilhelm Universität zu Bonn zu einem Sprachkurs zugelassen; nach dessen erfolgreichen Abschluß ich zum Winter Semester 1963/64 das medizinische Studium in Bonn aufnahm. Im August 1964 legte ich das Vorphysikum und im April 1966 die ärztliche Vorprüfung ab.

Nach sechssemestrigem klinischen Studium erfolgte im März 1969 die Meldung zum Staatsexamen.

